



EDITORIAL

Antipyretic use in children: more than just temperature^{☆,☆☆}

Uso de antipiréticos em crianças: mais do que apenas temperatura

Edward Pursell

BSc, MSc, PhD, RGN, RSCN, FHEA. Professor Titular, Florence Nightingale School of Nursing and Midwifery, Londres, Inglaterra, Reino Unido

Um dos fatos mais impressionantes sobre o tratamento de doença febril em crianças é que, apesar de sua generalidade e da abundância de orientações, recomendações e outras publicações a respeito, o medo excessivo em relação à febre, às vezes denominada 'febrefobia', ainda é comum em todo o mundo e, assim tem sido por muitos anos.¹ O resultado desse medo é que pais e profissionais se preocupam demasiadamente com ela e muitos tratam de forma excessiva crianças febris com intervenções: algumas das quais, de fato, reduzem a febre, como medicamentos antipiréticos; outras nem chegam a esse ponto, como é o caso do resfriamento físico. Outra manifestação desse medo é a utilização excessiva ou combinação de medicamentos antipiréticos, que é o foco do estudo de Pereira et al.²

Analisado em um contexto histórico, o medo da febre faz sentido de certa forma; no passado e mesmo hoje, em várias partes do mundo, uma doença infecciosa é causa não apenas de morbidez, mas também de mortalidade significativa, e mesmo em países com sistemas de saúde altamente desenvolvidos, crianças continuam a morrer de infecções graves não diagnosticadas. A questão importante para cuidadores e profissionais da área é separar o sintoma de febre, que é uma resposta fisiológica normal e que não representa nenhum perigo para a doença de base, que, em um número relativamente pequeno de casos, poderá ser uma doença séria.

A questão de qual papel a febre desempenha na recuperação da doença é complexa. A febre resulta da liberação

e conversão de ácido araquidônico das membranas lipídicas celulares em prostaglandina E₂ por meio da ação das enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2. A primeira, que é expressa constitutivamente, é considerada a principal responsável pela manutenção da homeostase, ao passo que a última, que é induzida por várias citocinas, incluindo IL-1 e FNT α ,³ é a principal responsável pela febre e inflamação, uma síndrome às vezes denominada 'resposta da fase aguda'. É possível elaborar argumentos evolucionários e imunológicos em benefício da febre com base em sua generalidade em todo o reino animal e do papel importante das citocinas na resposta imune, porém estudos clínicos mostram-se difíceis e, mesmo quando conduzidos, os resultados não foram conclusivos e é impossível separar o possível efeito benéfico da febre das outras partes da resposta da fase aguda.^{4,5} Um estudo que mostrou uma resposta reduzida de anticorpos a alguns antígenos vacinais em crianças ao administrar paracetamol profilático fez com que muitos países desaconselhassem o uso profilático rotineiro de antipiréticos, porém essa comprovação é rara.⁶

Apesar de ser difícil definir os benefícios da febre, sabe-se que o sintoma e a doença de base são problemas separados, e sua separação clara poderá tornar o próprio medo da febre algo mais fácil de administrar. Podemos ser claros: a febre não prejudicará uma criança saudável, e as preocupações extremamente exageradas com relação a dano cerebral e morte em decorrência de febre não são justificadas. Contudo, conforme mostraram este e outros

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.001>

*Como citar este artigo: Pursell E. Antipyretic use in children: more than just temperature. J Pediatr (Rio J). 2013;89:1-3.

**Ver artigo de Pereira GL et al. nas páginas 25-32.

E-mail: edward.pursell@kcl.ac.uk

estudos, estamos longe de atingir esse ponto. Uma manifestação dessa fobia é a coadministração ou troca de medicamentos antipiréticos, como paracetamol/acetaminofeno e AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), como ibuprofeno/dipirona, uma prática que este estudo descobriu ser comum no Sul do Brasil.² Em geral, tal como a febre-fobia, essa prática parece ser difundida em todo o mundo, e um estudo nos Estados Unidos mostrou que 67% dos pais relataram que alternaram antipiréticos, e, desses, 81% relataram que foram orientados por um profissional da saúde a fazê-lo,⁷ apesar de a Academia Americana de Pediatria declarar que essa é uma evidência insuficiente para apoiar ou refutar essa prática. As objeções a essa prática referem-se à sua segurança desconhecida, à falta de comprovação de que ela melhora o conforto, que é o principal objetivo do tratamento, à possibilidade de confusão e consequente imprecisão ou superdosagem pelos pais; e ao fato de que ela reforça a febre-fobia.⁸

Embora a principal objeção possa ser a segurança, a realidade é que, apesar de ser uma prática comum, não houve muitos relatos de efeitos colaterais ou toxicidades como resultado dela. Apesar de ter havido casos de toxicidade relatados na literatura associados ao uso combinado desses medicamentos,⁹ esses casos continuam sendo raros. Adicionalmente, ainda há relatos de casos e múltiplos casos de toxicidades associados a cada medicamento individualmente.^{10,11} Meta-análises e revisões narrativas falharam em mostrar qualquer diferença quanto à segurança entre o ibuprofeno e o paracetamol^{12,13} ou entre um medicamento e tratamentos combinados ou alternados,¹⁴ apesar de os estudos analisados terem sido provavelmente pouco efetivos na identificação desses casos raros e pouco sensíveis devido ao curto acompanhamento e relato passivo dos efeitos colaterais.

A superdosagem é possivelmente um problema que aumenta com a quantidade de medicamentos que os cuidadores têm de administrar. É interessante observar que, neste estudo, a maior parte das doses administradas estava abaixo do recomendado, o que pode ser uma explicação do porquê de muitos pais sentirem a necessidade de administrar medicamentos alternados. Outra pista quanto ao motivo da alternância entre medicamentos pode ser a temperatura definida febre por cuidadores como febre. A temperatura média considerada febre por cuidadores, neste estudo, foi apenas 37,4 °C, que está, na verdade, dentro da faixa normal para a maior parte das crianças,¹⁵ sugerindo, no mínimo, que algumas crianças saudáveis são tratadas como febris.²

Como um tratamento para febre, caso esse seja necessário, existe fundamentação científica por trás da combinação desses medicamentos, pois eles têm diferentes formas de ação; o ibuprofeno é um inibidor não seletivo da ciclo-oxigenase, e, embora não se saiba ao certo a forma de ação do paracetamol, acredita-se que ele trabalha centralmente de forma diferente do ibuprofeno.¹⁶ Entretanto, as orientações enfatizam a importância de não usar esses medicamentos com o único objetivo de reduzir a temperatura, porém, em vez disso, utilizá-los para melhorar o conforto geral.⁸ O problema ao interpretar essas recomendações é saber exatamente o que significa conforto; principalmente porque a febre normalmente é apenas uma

parte de uma resposta da fase aguda complexa, que inclui respostas imunológicas, fisiológicas e comportamentais. De fato, qualquer melhoria aparente do tratamento da febre com medicamentos que têm uma ampla gama de efeitos, incluindo ações anti-inflamatórias e analgésicas, poderá ser resultado dessas ações em vez ou além de seu efeito sobre a temperatura.

Entretanto, o uso de antipiréticos, sozinhos ou combinados com outros medicamentos, poderá ter outros benefícios. Os pais de crianças doentes normalmente sentem que têm a responsabilidade de proteger seus filhos da doença, uma necessidade que por si mesma possui dois aspectos: o primeiro é a ameaça representada pela doença; e o segundo é seu senso de controle pessoal em uma situação em que, na verdade, eles normalmente não têm controle.¹⁷ Ao poderem administrar medicamentos que percebam como benéficos, os pais podem ter um senso de controle, reduzindo sua ansiedade e, talvez, a de seus filhos, e também a sua utilização de unidades de saúde.¹⁸ Isso poderá estar relacionado à melhoria real, porém, também poderá haver benefício apenas em administrar algo, sendo este: o resultado de um efeito farmacológico causado por um princípio ativo; alguma outra propriedade do medicamento, como seu gosto; o efeito psicológico de estar fazendo alguma coisa (o verdadeiro efeito placebo); ou, de fato, apenas pelo simples fato de coincidir com a recuperação.¹⁹

Apesar de o foco deste estudo ser a utilização de antipiréticos alternados, existem outros detalhes importantes que devem ser motivo de preocupação, como o fato de que 73% dos entrevistados responderam que sua primeira ação quando seu filho tem febre é medicá-lo.² A doença, com ou sem febre, impõe uma carga metabólica sobre a criança e, por isso, manter a hidratação e a nutrição é importante. Ainda mais importante é garantir que os cuidadores e especialistas não pediátricos possam diferenciar uma criança com risco baixo, intermediário ou elevado de doença grave. Apesar de haver pouca evidência de que o uso de antipiréticos, sozinhos ou combinados, mascara esses sinais e sintomas, a pressa de usá-los como a primeira ação pode confundir sua identificação. Foi por esse motivo que o Instituto Nacional do Reino Unido para a Saúde e Excelência Clínica (NICE) criou o sistema de “semáforo” de sinais e sintomas indicativos de cada categoria.²⁰ Esse sistema, que está em processo de atualização em face de uma nova pesquisa, pode ser adaptado para utilização local, a fim de incentivar os cuidadores a concentrarem-se nos sintomas mais indicativos de doença grave, em cada caso.

Juntamente com o “semáforo”, está a ideia da recomendação da rede de segurança. Apesar de não ser nova, as Orientações do NICE incluem recomendações específicas de que a rede de segurança deve incluir um ou mais dos seguintes itens: informações com relação aos sintomas de alerta e como conseguir assistência adicional; acompanhamento adicional em um momento e local específicos; e contato com outros prestadores de assistência médica para garantir o acesso direto, caso necessário. A forma pela qual isso é fornecido diferirá de local para local, porém em muitas circunstâncias incluiriam informações verbais e escritas. O ‘semáforo’, juntamente com a rede de segurança, pode ser utilizado para incentivar os cuidadores a

concentrarem-se na parte importante da doença febril, que não é a própria febre, mas o que ela está indicando, e fornecer cuidados de suporte adequados.

Apesar de ser um dos sintomas mais comuns de doença na infância, resultando em muitas consultas com prestadores de assistência médica, a febre ainda é surpreendentemente mal-entendida por profissionais e cuidadores. Embora existam algumas coisas sobre ela que são conhecidas, há muito que ainda deve ser entendido. Contudo, o que pode ser dito com bastante clareza é que a ação mais importante é a diferenciação das crianças com doença grave das sem doença grave. A seguir, vem a questão do cuidado de suporte, garantindo que as crianças ingiram líquidos e alimentos suficientes e que estejam confortáveis. Caso seja decidido dar medicamentos antipiréticos, lembrando que não é normalmente necessário, existem, no mínimo, dois medicamentos seguros e efetivos disponíveis na maioria dos países. Mesmo na ausência de evidência de danos, nunca é uma boa ideia incentivar a polifarmácia, que aumenta o risco de confusão, interações com outros medicamentos e mantém o medo da própria febre.

Conflito de interesses

O autor foi palestrante em reuniões educacionais patrocinadas pela Berlin-Chemie e pela Abbott sobre o assunto da febre em crianças. Ele também é coautor das Orientações do NICE mencionadas no texto.

Referências

1. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001;107:1241-6.
2. Pereira GL, Tavares NU, Mengue SS, Dal Pizzol TS. Therapeutic conducts and alternating antipyretics in the management of fever in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:25-32.
3. Belvisi MG, Saunders MA, Haddad el-B, Hirst SJ, Yacoub MH, Barnes PJ, et al. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human cultured airway smooth muscle cells: novel inflammatory role of this cell type. *Br J Pharmacol*. 1997;120:910-6.
4. Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr*. 1989;114:1045-8.
5. Brandts CH, Ndjavé M, Graninger W, Kreamsner PG. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*. 1997;350:704-9.
6. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374:1339-50.
7. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46:146-50.
8. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580-7.
9. Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S, Cuzzolin L. Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report. *Acta Paediatr*. 2009;98:903-5.
10. Ulinski T, Guignonis V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr*. 2004;163:148-50.
11. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*. 1998;132:22-7.
12. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2207-22.
13. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44:489-506.
14. Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child*. 2011;96:1175-9.
15. Pursell E, While A, Coomber B. Tympanic thermometry: normal temperature and reliability. *Paediatr Nurs*. 2009;21:40-3.
16. Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, et al. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:617-38.
17. Kai J. What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study. *BMJ*. 1996;313:983-6.
18. Clinch J, Dale S. Managing childhood fever and pain: the comfort loop. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2007;1:7.
19. Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;152:340-8.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish illness in children, assessment and initial management in children younger than 5 years. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2007.